

(54) CATAPLASMA

- (11) 61-12621 (A) (43) 21.1.1986 (19) JP
 (21) Appl. No. 59-132474 (22) 27.6.1984
 (71) RAION K.K. (72) MASARU YOSHIKAWA(4)
 (51) Int. Cl⁴. A61K9/70

PURPOSE: A cataplasma obtained by incorporating a cataplasma base containing water with a surfactant having a specific HLB value and an active constituent insoluble or sparingly soluble in water.

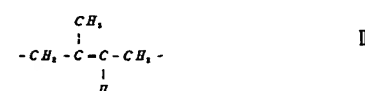
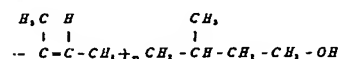
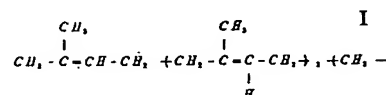
CONSTITUTION: A cataplasma, obtained by incorporating a hydrous cataplasma base, e.g. hydrous gel base crosslinkable with metallic ions (preferably nongelatin type base containing polyacrylic acid and polyacrylate and further sodium carboxymethyl cellulose and/or alkali metal alginate) with 0.1~40wt% surfactant having 1~9 HLB value, e.g. sorbitan ester of a fatty acid, and 0.01~20wt% active constituent insoluble or sparingly soluble in water, e.g. indomethacin, and having high percutaneous absorption of the active constituent. The above-mentioned composition permits the stable compounding of the active constituent insoluble or sparingly soluble in water and high percutaneous absorption of the active constituent. KABURE, etc. is not easily caused in the skin, and the safety is excellent.

(54) AGENT FOR PROMOTING DIFFERENTIATION AND PROLIFERATION OF HEMOPOIETIC STEM CELL

- (11) 61-12622 (A) (43) 21.1.1986 (19) JP
 (21) Appl. No. 59-132945 (22) 29.6.1984
 (71) KURARAY K.K. (72) FUMIMARO TAKAKU(3)
 (51) Int. Cl⁴. A61K31/045//C07C33/02

PURPOSE: To provide the titled promoting agent containing dolichol or its ester as an active component, effective to promote the differentiation and proliferation of hematopoietic stem cell and improve the hematopoiesis-promoting effect of hematopoietic stimulation hormone, and useful for the remedy of senile anemia, hematopoietic function disorder, etc.

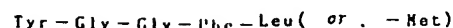
CONSTITUTION: The objective agent for promoting the differentiation and proliferation of hematopoietic stem cell contains the dolichol of formula I (the group of formula II is trans-isoprene unit; the group of formula III is cis-isoprene unit; n is integer of 12~18) and/or its ester, as an active component. The compound of formula I is effective to promote the differentiation and proliferation of hematopoietic stem cell, and to cover and improve the hematopoiesis promoting effect of hematopoietic stimulation hormone (e.g. erythropoietin, colony stimulation factor, etc.). Furthermore, it has low side effect and toxicity, and is useful for the remedy of senile anemia caused by the lowering of the hematopoietic function, hematopoietic function disorder and aplastic anemia, etc. caused by the administration of carcinostatic agent or radiotherapy, etc.

**(54) ENCEPHALINASE INHIBITING AGENT**

- (11) 61-12623 (A) (43) 21.1.1986 (19) JP
 (21) Appl. No. 59-131891 (22) 28.6.1984
 (71) KAKEN SEIYAKU K.K. (72) TAKASHI KATAYAMA(1)
 (51) Int. Cl⁴. A61K31/11, A61K31/70, C12N9/99//C07C47/54, C07H9/04

PURPOSE: To provide the titled inhibiting agent containing benzaldehyde or 4,6-O-benzylidene-D-glucose as active component, effective to specifically suppressing encephalinase, and useful as an analgesic especially for carcinomatous pain.

CONSTITUTION: Benzaldehyde or 4,6-O-benzylidene-D-glucose is used as an encephalinase inhibiting agent. Enkephalin is a peptide having the structure of formula and exhibiting analgesic activity in the brain, and is deactivated rapidly with an enzyme. It has been found newly that benzaldehyde or its D-glucose acetal, i.g. 4,6-O-benzylidene-D-glucose, is effective to specifically suppress the encephalinase A which is an encephaline decomposition enzyme, and has analgesic activity. It is used in combination with various analgesics for the pain of cancer, ulcer, lithiasis, postoperative pain, etc., or with a morphine-like analgesic to increase the activity of the analgesic.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-12621

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)1月21日

A 61 K 9/70

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全14頁)

⑮ 発明の名称 バツブ剤

⑯ 特 願 昭59-132474

⑰ 出 願 昭59(1984)6月27日

⑱ 発 明 者	吉 川 勝	東京都杉並区上井草 1-26-12
⑱ 発 明 者	富 永 安 里	船橋市上山町 3-597-43
⑱ 発 明 者	小 島 信 雄	東京都杉並区阿佐谷南 1-37-3
⑱ 発 明 者	飯 田 教 雄	横浜市緑区しらとり台 1-3
⑱ 発 明 者	福 田 英 憲	南足柄市塚原 2558-7
⑲ 出 願 人	ライオン株式会社	東京都墨田区本所 1丁目3番7号
⑳ 代 理 人	弁理士 小島 隆司	

明 細 書

1. 発明の名称

バ ッ ブ 剤

2. 特許請求の範囲

1. 水を含むバツブ基材にHLB値が1~9である界面活性剤とともに水不溶性もしくは難溶性有効成分を配合してなることを特徴とするバツブ剤。

2. バツブ基材が水溶性高分子物質を主体とした水性のものである特許請求の範囲第1項記載のバツブ剤。

3. バツブ基材が金属イオン架橋型含水ゲル基材である特許請求の範囲第2項記載のバツブ剤。

4. 金属イオン架橋型含水ゲル基材がポリアクリル酸及びポリアクリル酸塩を含有し、更にカルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はアルギン酸アルカリ金属塩を含有するものである特許請求の範囲第3項記載のバツブ剤。

5. ポリアクリル酸とポリアクリル酸塩との配

合比が重量比で8:2~1:9である特許請求の範囲第4項記載のバツブ剤。

6. HLB値が1~9の界面活性剤が20~40℃で液体もしくは一部固形分を含む液体である特許請求の範囲第1項乃至第5項いずれか記載のバツブ剤。

7. 界面活性剤の配合量がバツブ基材全体の0.1~40重量%である特許請求の範囲第1項乃至第6項いずれか記載のバツブ剤。

8. 有効成分としてアントラニル酸の誘導体を配合した特許請求の範囲第1項乃至第7項いずれか記載のバツブ剤。

9. アントラニル酸の誘導体がメフェナム酸、フルフェナム酸又はそれらの誘導体である特許請求の範囲第8項記載のバツブ剤。

10. アントラニル酸の誘導体の配合量がバツブ基材全体の0.01~20重量%である特許請求の範囲第8項又は第9項記載のバツブ剤。

11. 界面活性剤としてソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシ

エチレン硬化ヒマシ油及びポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルから選ばれる1種又は2種以上を用いた特許請求の範囲第8項乃至第10項いずれか記載のバップ剤。

12. 有効成分としてインドメタシンを配合した特許請求の範囲第1項乃至第7項いずれか記載のバップ剤。

13. インドメタシンの配合量がバップ基材全体の0.01~20重量%である特許請求の範囲第12項記載のバップ剤。

14. 界面活性剤としてポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル及びポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステルから選ばれる1種又は2種以上を用いた特許請求の範囲第12項又は第13項記載のバップ剤。

15. 有効成分としてサリチル酸エステル類を配合した特許請求の範囲第1項乃至第7項いずれか記載のバップ剤。

16. サリチル酸エステル類がサリチル酸グリ

コール又はサリチル酸メチルである特許請求の範囲第15項記載のバップ剤。

17. サリチル酸エステル類の配合量がバップ基材全体の0.01~20重量%である特許請求の範囲第15項又は第16項記載のバップ剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はバップ剤に関し、更に詳述すると、アントラニル酸の誘導体、インドメタシン、サリチル酸エステル類等の水に不溶或いは難溶性の有効成分を水を含むバップ基材に配合した場合にこれら有効成分が基材中で結晶として析出したり、加水分解すること等を良好に抑制し、水不溶性もしくは難溶性有効成分を水を含むバップ基材中に安定して配合し得、有効成分の経皮吸収量を高めることができるバップ剤に関する。

従来より、打撲、捻挫、腰痛、肩こり、筋肉痛、関節炎、リウマチ等に対する治療に水性バップ基材等の水を含むバップ剤を用いたバップ剤を使用することが有効であることが知られている。即ち、打撲等を治療するための有効成分を経皮吸収

させる場合、有効成分の皮膚深部への浸透を促進するためには皮膚角質層を水和することが効果的であるが、バップ剤として水性バップ基材等の水を含むバップ基材に上記有効成分を配合したものをを用い、これを患部に貼着した場合、バップ基材中の水分が皮膚角質層に浸透して皮膚角質層が水和され、しかも長時間に亘ってこの水和状態が維持されるため、バップ基材中の有効成分が効率的に経皮吸収され、治癒が促進される。従って、この点で水を含むバップ剤を用いたバップ剤は、塗布後の溶媒の揮散、衣服への付着等が問題とされる液剤、軟膏剤と比べて優れた治療手段である。

上述したように、水を含むバップ剤を用いたバップ剤は優れた治療手段であるため、このようなバップ剤に打撲、捻挫、腰痛、肩こり、筋肉痛、リウマチ等に対する有効成分として消炎鎮痛作用を有するアントラニル酸誘導体、インドメタシン、サリチル酸エステル類等の有効成分を配合することは有効な手段である。しかしながら、アントラニル酸誘導体、インドメタシン、サリチル酸エス

テル類は水不溶性乃至水難溶性のものであるが、水を含むバップ基材にこのような水に不溶或いは難溶性の有効成分を配合した場合には種々の問題が生じる。

即ち、水を含むバップ基材にメフェナム酸、フルフェナム酸、これらの誘導体といったアントラニル酸の誘導体を配合した場合、アントラニル酸の誘導体の微粉末を基材に分散させるだけではたとえアントラニル酸の誘導体を部分的に基材に溶解させることができて大部分は固体状態で存在しているので、アントラニル酸の誘導体の有する優れた消炎鎮痛作用を十分に引き出すことができない。この場合、アントラニル酸の誘導体を溶解させる目的でエタノール等の低級アルコール類を基材に配合することが考えられるが、基材中の水分と低級アルコール類とは容易に混合するため、アルコールに溶解していたアントラニル酸の誘導体が基材中で結晶として析出してしまい、この方法によってもアントラニル酸の誘導体の有する消炎鎮痛作用を十分に引き出すことはできない。しかも、

この方法によって薬理効果が期待できる良のアントラニル酸の誘導体を基材に配合しようとする、低級アルコール類を高濃度で基材に配合しなければならず、これは皮膚への安全性の点で好ましくない。

また、有効成分としてインドメタシンを配合した場合も、インドメタシンを溶解させる目的でやはり低級アルコール類を基材に配合することが考えられるが、これも上述したアントラニル酸の誘導体の配合と同様の問題が生じる。

更に、水を含むバップ基材にサリチル酸エステル類を配合した場合、保存温度や保存期間によってサリチル酸エステル類の加水分解が著しく促進され、保存安定性が悪いという問題がある。この場合、基材のpHを調節してサリチル酸エステル類の加水分解を極力抑制することが考えられるが、この方法では十分な加水分解抑制効果は期待できない。

本発明者らは、上記事情に鑑み、アントラニル酸の誘導体、インドメタシン、サリチル酸エス

テル類等の水に不溶或いは難溶性の有効成分を水を含むバップ基材に配合した場合にこれら有効成分が結晶として析出したり、加水分解すること等が抑制され、有効成分が安定に配合されてその効果を有効に発揮させることができるバップ剤を得ることにつき種々研究を行なった結果、水性バップ基材等の水を含むバップ基材にHLB値が1～9の界面活性剤を配合することにより、上記目的が効果的に達成されることを知見した。

即ち、本発明者らは、HLB値が1～9の親油性が強くかつ好ましくは室温で液体もしくは一部固形分を含む液体の界面活性剤を水を含むバップ基材に配合した場合、この界面活性剤がアントラニル酸の誘導体やインドメタシンの良溶媒となり、しかもこの界面活性剤は容易に水と混和しないため、アントラニル酸の誘導体やインドメタシンが溶解した状態で基材に安定に配合され、これら有効成分が結晶として析出するというような不都合が生じ難いと共に、サリチル酸エステル類を配合した場合でもその加水分解が抑制され、サリチル

酸エステル類が安定に配合されて保存安定性が向上し、これら水不溶性もしくは難溶性有効成分を好適に配合し得ることを知見し、本発明をなすに至ったものである。

本発明によれば、皮膚を適応部位とする製剤として理想的である水を含むバップ基材を用いたバップ剤に対し、従来は安定に配合し難かったアントラニル酸の誘導体、インドメタシン、サリチル酸エステル類等の水に不溶或いは難溶性の有効成分を安定に配合し得、従って有効成分の経皮吸収率が高く、その薬理作用を最大限に引き出すことができるものである。しかも本発明によれば内服投与した場合には消化器障害等の副作用が生じる有効成分を直接患部に効率的に経皮投与することができ、この点で治療の安全性に寄与するものである。

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

本発明に係るバップ剤は、水を含むバップ基材にHLB値が1～9である界面活性剤を配合したもので、これにより水に不溶或いは難溶性の有効

成分をバップ基材に配合した場合にこの有効成分が基材中で結晶として析出したり、加水分解すること等が抑制されて安定に配合されるものである。

この場合、本発明においては水を含むバップ基材の種類は制限されず、水性及び油性のいずれのものでも使用し得るが、特に水溶性高分子物質を用いた水性バップ基材、なかでも金属イオン架橋型含水ゲル基材が好適に使用され、これによって有効成分の経皮吸収性をより確実に高めることができる。なお、水を含む基材としては、水を1～95%（重量%、以下同じ）含有するものを用いることが好ましい。また、基材としてはpHが4～7のものを用いることが好ましい。

ここで、上記水性バップ基材の組成には特に制限はなく、いずれの組成のものも使用し得る。例えばポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン・ビニルアセテート共重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ソーダ、ゼラ

チン、ペクチン、ポリエチレンオキサイド、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体、カルボキシメチルスターチ等の1種又は2種以上の水溶性高分子物質（配合量通常基材全体の1～15%。1%より少ないと膏体ペーストとして十分な粘度が得られず、15%より多いと粘度が高くなり作業性が低下することがある。）、カオリン、ベントナイト、モンモリロナイト、酸化チタン、酸化亜鉛、水酸化アルミニウム、無水ケイ酸（例えばエアロジル®）等の1種又は2種以上の無機粉体（配合量通常0～10%。上限に特に制限はなく、含水率とのバランスによって決定される。）、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、ピロリドンカルボン酸ソーダ、乳酸ナトリウム等の1種又は2種以上の保湿剤（配合量通常0～20%。上限に特に制限はなく、含水率とのバランスによって決定される。）及び水を適宜割合で混合したものを使用することができる。

なお、本発明においては、水性パップ基材とし

て金属イオン架橋型含水ゲル基材が好適に用いられるものであるが、金属イオン架橋型含水ゲル基材としては、ポリアクリル酸及びポリアクリル酸塩を含有し、更にカルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はアルギン酸アルカリ金属塩を含有する非ゼラチン型基材を特に好ましく使用し得る。即ち、上記組成の含水ゲル基材は粘着力が強く、含水率が高く、保型性に優れているため、この含水ゲル基材を用いることによりこれに有効成分を配合した場合、この有効成分が皮膚に効率的に吸収されるものである。なお、上記組成の含水ゲル基材は、ポリアクリル酸とポリアクリル酸塩との配合比率を変えることにより、任意のpHを有する基材を得ることができるものであるが、この場合ポリアクリル酸とポリアクリル酸塩の配合比（重量比）は1：9～8：2とすることが好ましく、ポリアクリル酸重量がポリアクリル酸－ポリアクリル酸塩重量の1/10より少ないと肌への十分な粘着力が得られない場合があり、またポリアクリル酸－ポリアクリル酸塩重量の8/10

より多いと十分な増粘が行なわれず、膏体がダレる場合が生じる。

この場合、上記成分からなる含水ゲル基材を多価金属塩により金属架橋する場合、多価金属塩としては塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、カリ明ばん、アンモニウム明ばん、鉄明ばん、硫酸アルミニウム、硫酸第2鉄、硫酸マグネシウム、EDTA－カルシウム、EDTA－アルミニウム、EDTA－マグネシウム、塩化第1錫等の可溶性塩、水酸化カルシウム、水酸化第2鉄、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、クエン酸カルシウム、硫酸バリウム、水酸化バリウム、アルミニウムアラントイネート、酢酸アルミニウム、アルミウムグリシナール、水酸化第1錫、α－錫酸等の微溶性又は難溶性塩などから選ばれる1種又は2種以上、更に架橋反応の速度調整剤としてEDTA－2ナトリウム、クエン酸、酒石酸、炭素、アンモニア等の金属イオンに対し

てキレートもしくは配位能を持つ有機酸、有機酸塩、有機塩基などを配合し得る。なお、本発明においてはパップ基材として油性のものを用いてもよく、この場合、スチレン・イソブレンブロックポリマー（A－B－A型ブロックポリマー）、天然ゴム、合成ゴム、アクリル樹脂等の油溶性高分子物質を全体の1～80%配合し得る。

本発明においては、上述したパップ基材にHLB値が1～9である界面活性剤を配合するものである。この場合、HLB値が1～9の界面活性剤の種類は限定されず、いずれのものも使用し得、例えば下記に例示したものの1種又は2種以上を使用し得る。なお、界面活性剤としては20～40℃で液体又は一部固形分を含む液体のものをを用いることが好ましい。

界面活性剤	HLB値
ソルビタンモノラウレート	8.6
ソルビタンモノパルミテート	6.7
ソルビタンモノステアレート	4.7
ソルビタンセスキステアレート	4.2

ソルビタントリステアレート	2.1	グリセリルモノイソステアレート	4.0
ソルビタンモノオレエート	.	ポリグリセリルモノオレエート	5.0
NIKKOL SO-10	4.3	エチレングリコールモノステアレート	3.5
NIKKOL SO-10R	5.0	ジエチレングリコールステアレート	4.5
ソルビタンセスキオレエート		ポリエチレングリコール	8.5
NIKKOL SO-15	4.5	ジステアレート	
ソルビタントリオレエート		ポリエチレングリコールジオレエート	9.0
NIKKOL SO-30	4.0	プロピレングリコールモノラウレート	
ソルビタンモノイソステアレート	5.0	NIKKOL PML-1	3.6
ソルビタンセスキイソステアレート	4.5	プロピレングリコールモノ	3.5
ソルビタンモノトール油脂肪酸	4.3	ステアレート	
エステル		プロピレングリコール	4.0
ソルビタンセスキトール油脂肪酸	3.7	モノステアレート(自己乳化型)	
エステル		POE(6)ソルビットテトラ	8.5
ソルビタントリトール油脂肪酸	1.7	オレエート	
エステル		POE(1)モノステアレート	2.0
グリセリルモノカプリレート		POE(2)モノステアレート	4.0
NIKKOL MGK	7.0	POE(4)モノステアレート	6.5
グリセリルモノオレエート	3.0	POE(2)モノオレエート	4.5
グリセリルモノステアレート	2.0	POE(6)モノオレエート	8.5
POE(2)ラウリルエーテル	7.0	トリPOE(2)アルキルエーテル	7.0
POE(4.2)ラウリルエーテル	8.0	リン酸	
POE(2)セチルエーテル	8.0	トリPOE(4)アルキルエーテル	7.0
POE(2)オレイルエーテル	7.5	リン酸	
POE(2)アルキルエーテル	9.0	POE(6)ソルビットミツロウ	9.0
POE(2)ノニルフェニルエーテル	4.5	POEノニルフェニル	
POE(5)ノニルフェニルエーテル	8.0	ホルムアルデヒド縮合物	
POE(3)オクチルフェニル	6.0	NIKKOL R-1005	3.0
エーテル		POEノニルフェニル	
POE(3)ヒマシ油	3.0	ホルムアルデヒド縮合物	
POE(10)ヒマシ油	6.5	NIKKOL R-1010	9.0
POE(5)硬化ヒマシ油	6.0	(注: POEは“ポリオキシエチレン”を示し、	
POE(7.5)硬化ヒマシ油	6.0	括弧内の数字はエチレンオキシドの平均付加モ	
POE(10)硬化ヒマシ油	6.5	ル数である。また、NIKKOLは日光ケミカル	
ジPOE(2)アルキルエーテル	6.5	ズ社の商品名を示す。)	
リン酸		本発明においては、このようにHLB値が1~	
ジPOE(4)アルキルエーテル	9.0	9の界面活性剤を配合するものであるが、更に	
リン酸		HLB値が9を越える界面活性剤を添加しても差	
ジPOE(6)アルキルエーテル	9.0	支えない。但しこの場合、配合した界面活性剤の	
リン酸		HLB値が平均で1~9になるようにすることが	

好ましい。

前記HLB値が1~9の界面活性剤の配合量は必ずしも制限されないが、バップ基材全体の0.1~4.0%、特に0.5~1.0%とすることが好ましい。

本発明バップ剤は、水を含むバップ基材に上述したHLB値が1~9の界面活性剤とともに水不溶性もしくは難溶性の有効成分を配合するもので、水不溶性もしくは難溶性有効成分をHLB値1~9の界面活性剤と併用したことにより、これら有効成分を水を含むバップ基材中に安定に配合し得るものである。

このような有効成分としては、メフェナム酸及びその誘導体やフルフェナム酸及びその誘導体(例えば、フルフェナム酸塩、フルフェナム酸ブチルやフルフェナム酸イソブチル等のフルフェナム酸アルキルエステルなど)等のアントラニル酸の誘導体、インドメタシン、サリチル酸グリコールやサリチル酸メチル等のサリチル酸エステル類、更にジクロフェナクナトリウム、アスピリン、

としてソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、POEアルキルエーテル、POEアルキルフェニルエーテル、POEヒマシ油誘導体、POE硬化ヒマシ油誘導体から選ばれる1種又は2種以上を用いることが好ましい。

ここで、上述した水不溶性もしくは難溶性有効成分の基材への配合方法は限定されないが、予めHLB値が1~9の界面活性剤に溶解させ、これを基材に配合する方法が好適に採用し得る。

更に、本発明においては、上記成分に加え必要に応じ膏体物性(柔軟性、粘着性、保型性等)の調整剤としてポリブテン、ラテックス、酢酸ビニルエマルション、アクリル樹脂エマルション等の高分子物質、架橋ゲル化剤として種々の多価金属塩、ジアルデヒドデンアン等の有機架橋化剤等の適宜成分を配合することができる。また、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ナトリウム、アンチピリン、スルピリン、アバピラゾン、ミグレニン、塩酸ジブカ

イブプロフェン、スリンダク、ナプロキセン、ピロキシカム、塩酸チアラミド、フェンブフェン、メントール、ハッカ油、ユーカリ油、ビタミンE、ジフェンヒドラミン、チモール、唐辛子エキスを、唐辛子末、唐辛子チンキ、カプサイシン、ノニル酸ワニルアミド等が挙げられ、これらの有効成分の1種又は2種以上を配合し得る。

なお、これら有効成分の配合量は必ずしも制限されないが、通常バップ基材全体の0.01~2.0%、好適には0.3~5%である。

また、有効成分としてアントラニル酸の誘導体を配合する場合には、界面活性剤としてソルビタン脂肪酸エステル、POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油及びPOEアルキルフェニルエーテルから選ばれる1種又は2種以上を用い、インドメタシンを配合する場合には、界面活性剤としてPOEアルキルエーテル、POEアルキルフェニルエーテル及びPOEアルキルエーテルリン酸エステルから選ばれる1種又は2種以上を用い、サリチル酸エステル類を配合する場合には、界面活性剤

イン、塩酸プロメタジン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸エフェドリン、塩酸イソプロテレノール、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、スルファメトキサゾール、クロタミトン、アラントイン、塩酸チアミン等の水溶性有効成分を加えることもでき、その他バップ剤に通常配合される所望成分を加えることができる。

本発明のバップ剤は、上記各成分をよく練合してペースト状に調製し、これを紙、織布、不織布、プラスチックフィルム等の支持体(バック)に塗布し、必要によりポリエチレンフィルム等のフェイシングを被覆することにより得られるものである。

而して、本発明に係るバップ剤は、水を含むバップ基材にHLB値が1~9である界面活性剤を配合したことにより、アントラニル酸誘導体、インドメタシン、サリチル酸エステル類等の水に不溶或いは難溶性の有効成分を安定に配合し得、有効成分の経皮吸収量が高いものである。しかも、バ

アップ基材として水を含むものを用いているため、皮膚のかぶれ等が生じ難く、皮膚に対する安全性に優れたものである。

次に、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明する。

[実施例 1 ～ 6 , 比較例 1]

第 1 表に示す組成の水性バップ基材を常法に従って調製し、これをリント布上に均一な厚さに展延、塗布し、更にその表面をポリエチレンフィルムでフェイスングして実施例 1 ～ 6 、比較例 1 のバップ剤をそれぞれ得た。ここで、水性バップ基材の pH はいずれも 4 . 6 ～ 4 . 8 の範囲内であった。

第 1 表

成 分	HLB値	配 合 量 (%)						
		実 施 例						比 較 例
		1	2	3	4	5	6	
ポリアクリル酸 20% 水溶液		20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
ポリアクリル酸ナトリウム		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
アルギン酸ナトリウム		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ゼ ラ チ ン		6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
ミョウバン		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
プロピレングリコール		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
グ リ セ リ ン		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
酸 化 チ タ ン		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
カ オ リ ン		10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
フルフェナム酸		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ポリソルベート 80		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ソルビタントリオレート	1.7	5.0						
POE (3) ヒマシ油	3.0		5.0					
POE (2) ノニルフェニルエーテル	4.5			5.0				
POE (5) ノニルフェニルエーテル	8.0				5.0			
ポリグリセリルモノオレート	5.0					5.0		
POE (10) 硬化ヒマシ油	6.5						5.0	
水		残	残	残	残	残	残	残
合 計		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

次に、上記実施例1～6及び比較例1のバップ剤を用いて下記実験1、2を行なった。

実験1

下記カラゲニン足浮腫抑制試験により実施例1～6、比較例1のバップ剤が有する抗炎症作用を調べた。

カラゲニン足浮腫抑制試験

体重140～160gのウイスター系雄性ラットを一群10匹として用い、各ラットの右後肢の足容積をボリュームディファレンシャルメーター(Vgo Basile社製)で測定した後、1%カラゲニン懸濁液(起炎剤)0.1mlを同足踵皮下にそれぞれ注射する。バップ剤は起炎剤注射4時間前に右後肢に貼付しておき、注射後の右後肢の足容積を上記メーターで測定し、注射前後の足容積の差から下記式により浮腫率と各バップ剤の浮腫抑制率を求めた。なお、試験中に貼付したバップ剤をラットが舐んだり嘗めたりしないようにラットの頸部から前肢にかけて黒布袋で覆った。また、比較のため注射4時間前にバップ剤を貼付しない

対照群についても同様の試験を行なった。結果を第2表に示す。

$$\text{浮腫率}(\%) = (V_t - V_n) / V_n \times 100$$

V_n : カラゲニン注射前の足容積

V_t : カラゲニン注射4時間後の足容積

$$\text{浮腫抑制率}(\%) = (E_c - E_t) / E_c \times 100$$

E_c : 対照群の平均浮腫率

E_t : バップ剤貼付群の平均浮腫率

第2表

貼付したバップ剤	平均浮腫率(%) ($\bar{x} \pm S. D.$)	浮腫抑制率(%)
貼付せず(対照)	89.3 \pm 6.0	—
実施例1のバップ剤	64.4 \pm 8.9*	27.9
" 2 "	70.5 \pm 10.1*	21.1
" 3 "	68.7 \pm 9.6*	23.1
" 4 "	67.0 \pm 8.5*	25.0
" 5 "	69.4 \pm 9.2*	22.3
" 6 "	68.8 \pm 7.7*	23.0
比較例1	84.8 \pm 8.7	5.0

(注) 平均浮腫率は1群10匹の平均値である

* T検定1%有意(対照群に対して)

第2表の結果より、HLB値が1～9の界面活性剤を配合した実施例のバップ剤を貼付した場合は、上記界面活性剤を配合しない比較例のバップ剤を貼付した場合に比べて浮腫抑制率が高いことが認められた。即ち、本発明バップ剤においては、フルフェナム酸が結晶として析出するようなことなく安定に配合されており、このため配合したフルフェナム酸の有する抗炎症作用が十分有効に発揮されるものであった。これに対し、比較例のバ

ップ剤においてはフルフェナム酸が結晶として析出し、このためフルフェナム酸の有する抗炎症作用が有効に発揮されないものであった。

実験2

健康男子20名の上腕部に実施例1～6、比較例1のバップ剤をそれぞれ貼付し、48時間クロースドパッチテストによりその皮膚刺激性を調べた。

結果は被験者20名全員が全てのバップ剤について無反応であり、実施例1～6、比較例1の水溶性高分子物質を用いた水性バップ基材は刺激性が極めて低いことが認められた。

なお、上記バップ剤はいずれも傾斜角30度におけるボールタック測定による粘着力の値が20程度であり、粘着力が強く、皮膚に対して安定に貼着するものであった。

[実施例7～12、比較例2]

第3表に示す組成の非ゼラチン系水性バップ基材を常法に従って調製し、これをリント布上に均一厚さに展延、塗布し、更にその表面をポリエチ

レンフィルムでフェイシングして実施例 7 ～ 12、
 比較例 2 のバップ剤をそれぞれ得た。ここで、実
 施例のバップ剤の調製においてはインドメタシン
 を予め HLB 値 1 ～ 9 の界面活性剤に溶解してお
 いた。なお、水性バップ基材の pH はいずれも
 4.6 ～ 4.8 の範囲内であった。

第 3 表

成 分	HLB 値	配 合 量 (%)						
		実 施 例						比 較 例 2
		7	8	9	10	11	12	
ポリアクリル酸 20% 水溶液		20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
ポリアクリル酸ナトリウム		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
カルボキシメチルセルロース		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
アルギン酸ナトリウム		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
カ オ リ ン		11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
グ リ セ リ ン		14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
1,3-ブチレングリコール		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
70%ソルビトール		10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
ポリソルベート 80		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
5%アンモニウムミョウバン水溶液		6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
EDTA-2ナトリウム		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
インドメタシン		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ソルビタンモノオレエート	4.3	5.0						
POE (6) モノオレエート	8.5		5.0					
POE (2) セチルエーテル	8.0			5.0				
POE (2) オレイルエーテル	7.5				5.0			
POE (2) ノニルフェニルエーテル	4.5					5.0		
POE (5) ノニルフェニルエーテル	8.0						5.0	
水		残	残	残	残	残	残	残
合 計		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

次に、上記実施例 7～12、比較例 2 のパップ剤を用いて下記実験 3、4 を行なった。

実験 3

実験 1 と同様のカラゲニン足浮腫抑制試験により実施例 7～12、比較例 2 のパップ剤が有する抗炎症作用を調べた。結果を第 4 表に示す。

第 4 表

貼布したパップ剤	平均浮腫率 (%) ($\bar{x} \pm S. D.$)	浮腫抑制率 (%)
貼布せず (対照)	88.5 \pm 5.6	—
実施例 8 のパップ剤	70.2 \pm 8.5*	20.7
" 9 "	64.3 \pm 10.0*	27.3
" 10 "	65.8 \pm 9.1*	25.6
" 11 "	67.2 \pm 7.6*	24.1
" 12 "	68.5 \pm 9.4*	22.6
" 13 "	64.4 \pm 9.1*	27.2
比較例 2 "	85.0 \pm 7.0*	4.0

(注) * : T検定 1%有意 (対照群に対して)

第 2 表の結果より、H.L.B 値が 1～9 の界面活性剤を配合した実施例のパップ剤を貼付した場合は、上記界面活性剤を配合しない比較例のパップ剤を貼付した場合に比べて浮腫抑制率が高いことが認められた。即ち、本発明パップ剤においてはインドメタシンの析出がなく、安定に配合されるため、配合したインドメタシンの有する抗炎症作用が十分有効に発揮されるものであった。これに対し、比較例のパップ剤においてはインドメタシンが安定に配合されず、結晶の析出が生じたため、配合したインドメタシンの有する抗炎症作用が有効に発揮されないものであった。

実験 4

健康男子 20 名の上腕部に実施例 7～12、比較例 2 のパップ剤をそれぞれ貼付し、48 時間クロースドパッチテストによりその皮膚刺激性を調べた。結果を第 5 表に示す。なお、評価基準は下記の通りである。また、第 5 表において陽性率は評価基準の + (明らかな紅斑を生じる) 以上を陽性とし、被験者 20 名中の陽性者の割合で示した。

皮膚刺激性評価基準

- : 全く無反応
- ± : 皮膚に微弱な紅斑が生じる
- ＋ : " 明らかな紅斑が生じる
- ++ : " 紅斑及び腫脹もしくは丘疹が生じる

第 5 表

評 価	実 施 例 7		実 施 例 8		実 施 例 9		実 施 例 10		実 施 例 11		実 施 例 12		比 較 例 1	
	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期	判 定 時 期
	1時間後	24時間後	1時間後	24時間後	1時間後	24時間後	1時間後	24時間後	1時間後	24時間後	1時間後	24時間後	1時間後	24時間後
++	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名
+	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名
±	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名	0名
-	20名	20名	20名	20名	20名	20名	20名	20名	20名	20名	20名	20名	20名	20名
陽性率	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

第 5 表の結果より、実施例 7～12、比較例 2 の水溶性高分子物質を用いた非ゼラチン系水性シ ャップ基材は刺激性が極めて低いことが認められた。

なお、上記パップ剤はいずれも傾斜角 30 度におけるボールタック測定による粘着力の値が 20 程度であり、粘着力が強く、皮膚に対して安定に貼着するものであった。

〔実施例 13～22、比較例 3、4〕

第 6、7 表に示す水性パップ基材を常法に従って調製し、これをリント布上に均一な厚さに展延、塗布し、更にその表面をポリエチレンフィルムでフェイスングして実施例 13～22、比較例 3、4 のパップ剤をそれぞれ得た。

第 6 表

成 分	HLB値	配 合 量 (%)						
		実 施 例						比 較 例
		13	14	15	16	17	18	
ポリアクリル酸		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ポリアクリル酸ナトリウム		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
カルボキシメチルセルロース ナトリウム		4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
ゼ ラ チ ン		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ミ ヨ ウ バ ン		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
グ リ セ リ ン		20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
酸 化 亜 鉛		15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
塩化ベンザルコニウム		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
塩酸エピレナミン		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
マレイン酸クロルフェニラミン		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
サリチル酸グリコール		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ポリソルベート80		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ソルビタンモノオレエート	4.3	1.0						
ソルビタンセスキオレエート	3.7		1.0					
ソルビタントリオレエート	1.7			1.0				
POE (10) ヒマシ油	6.5				1.0			
POE (2) モノオレエート	4.5					1.0		
POE (2) ノニルフェニルエーテル	4.5						1.0	
クエン酸 (pH調整剤)		適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量
水		残	残	残	残	残	残	残
合 計		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

第 7 表

成 分	HLB値	配 合 量 (%)				
		実 施 例				比 較 例
		19	20	21	22	
ポリアクリル酸		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ポリアクリル酸ナトリウム		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
カルボキシメチルセルロース		4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
水酸化アルミニウム		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
グ リ セ リ ン		21.0	21.0	21.0	21.0	21.0
プロピレングリコール		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
酸 化 亜 鉛		12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
酸 化 チ タ ン		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
アロエ抽出物		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ジフェニヒドラミン		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
サリチル酸メチル		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ポリソルベート80		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ソルビタンモノオレエート	4.3	1.0				
ソルビタンセスキオレエート	3.7		1.0			
ソルビタントリオレエート	1.7			1.0		
POE (10) ヒマシ油	6.5				1.0	
クエン酸 (pH調整剤)		適 量	適 量	適 量	適 量	適 量
水		残	残	残	残	残
合 計		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

第9表 サリチル酸メチル

バップ剤	保存後のサリチル酸メチル 残存率 (%)	製造直後の pH	保存後の pH
実施例19	58.3	5.81	5.85
" 20	64.6	5.78	5.82
" 21	60.2	5.83	5.85
" 22	57.8	5.90	5.93
比較例4	53.5	5.82	5.85

次に、上記実施例13～22、比較例3、4のバップ剤を用いて下記実験5を行なった。

実験5

各バップ剤を製造した後、これらをそれぞれ80℃において3日間保存し、製造直後に対する保存後のサリチル酸グリコール又はサリチル酸メチルの残存率を求めた。結果を第8、9表に示す。なお、第8、9表に製造直後のpH及び保存後のpHを併記する。

第8表 サリチル酸グリコール

バップ剤	保存後のサリチル酸グリ コール残存率 (%)	製造直後の pH	保存後の pH
実施例13	58.5	5.80	5.82
" 14	61.2	5.77	5.81
" 15	58.0	5.82	5.86
" 16	54.7	5.93	5.95
" 17	57.0	5.85	5.88
" 18	57.1	5.80	5.84
比較例3	51.2	5.82	5.85

第8、9表の結果より、HLB値が1～9の界面活性剤を配合した実施例のバップ剤は、上記界面活性剤を配合しない比較例のバップ剤に比べて保存後のサリチル酸グリコール及びサリチル酸メチルの残存率が高いことが認められた。即ち、本発明バップ剤においてはサリチル酸グリコール及びサリチル酸メチルの加水分解が良好に抑制されるものであった。

なお、界面活性剤のHLB値とサリチル酸グリコール残存率との関係を第1図に示し、界面活性剤のHLB値とサリチル酸メチル残存率との関係を第2図に示すが、第1、2図の結果よりHLB

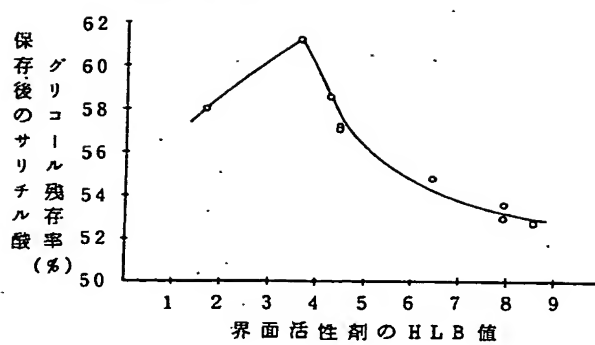
値が1～5の界面活性剤を配合することによってサリチル酸グリコール及びサリチル酸メチルの加水分解が特に効果的に抑制されることが認められた。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明バップ剤における界面活性剤のHLB値とバップ剤保存後のサリチルグリコール残存率との関係を示すグラフ、第2図は本発明バップ剤における界面活性剤のHLB値とバップ剤保存後のサリチル酸メチル残存率との関係を示すグラフである。

出願人 ライオン株式会社
代理人 弁理士 小島隆司

第 1 図



第 2 図

